

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

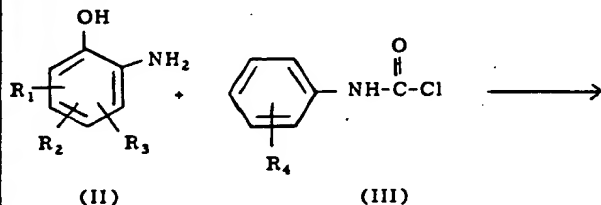
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

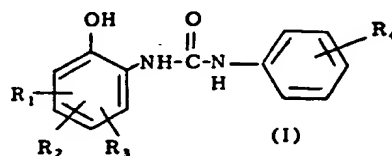
THIS PAGE BLANK (USPTO)

88-183601/27 E14 G06 UYLE 26.11.86
 MARX-UNIV BURO NEUE *DD -253-997-A
 26.11.86-DD-296658 (10.02.88) C07c-127
 1-Hydroxyphenyl-3-phenyl-urea derivs. prodn. from
 2-aminophenol - and N-phenylcarbamoyl chloride, useful in
 synthesis of cyan photographic couplers
 C88-081929

Prepn. of 1-hydroxyphenyl-3-phenyl-urea derivs. of
 formula (I) comprises reacting the aminophenol cpd. (II)
 with N-phenylcarbamoyl chloride (III) in absolute aprotic
 solvent at 15-30°C.



E(10-A13B) G(6-H8A)



R_1, R_2, R_3 and R_4 = H, alkyl, cycloalkyl, aryl, CN, alkoxy,
 cycloalkoxy, aryloxy, NO_2 , alkoxycar-
 bonyl, cycloalkoxycarbonyl, aryloxycar-
 bonyl or halo.

MORE SPECIFICALLY

The solvent is a cyclic ether, e.g. dioxan.

USE/ADVANTAGES

(I) are intermediates for cyan couplers useful in photo-
 graphy. They are now prepd. simply from readily available
 starting material in an inexpensive solvent with low energy
 consumption. Both yield and purity are good.

DD-253997-A+

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PREFERRED CONDITIONS

(III) are made in quantitative yields from the corresp. phenylisocyanate by reaction with dry HCl gas. Reaction of (II) and (III) can be in presence of acid acceptor, e.g. Et₃N, to prevent O-acylation, but the same effect can be achieved under neutral conditions when dioxan (which acts as acid acceptor) is used as solvent.

EXAMPLE

6.5g N-phenylcarbamoyl chloride were dissolved in 30ml dioxane and the soln. added to 6.45g 2-amino-5-nitrophenol in 150ml dry dioxan. The mixt. was stirred for 2 hr. at room temp. then poured slowly into 225ml water. Crystals were filtered off and washed with water to give 11.4g (80%) of pure 5-nitro-2-(phenylureido)phenol, m.pt. 184-6°C. (4pp1251PADwgNo0/0).

DD-253997-A

© 1988 DERWENT PUBLICATIONS LTD.
128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England
US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101
Unauthorised copying of this abstract not permitted.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 253 997 A1

4(51) C 07 C 127/19

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C / 296 658 2

(22) 26.11.86

(44) 10.02.88

(71) Karl-Marx-Universität, Büro für Neuerungen und Schutzrechte, Goethestraße 3-5, Leipzig, 7010, DD
(72) Hauptmann, Siegfried, Prof. Dr. sc. nat.; Mann, Gerhard, Prof. Dr. sc. nat.; Hennig, Lothar, Dr. rer. nat.; Sikker, Dieter, Dr. rer. nat.; Klose, Ines; Rabe, Andreas; Fiebig, Frauke; Ebisch, Rolf, Dr. rer. nat., DD

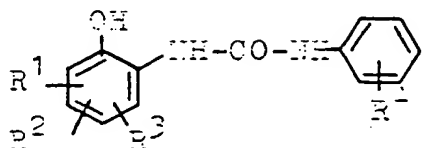
(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Arylureidophenolen

(55) Arylureidophenole, Zwischenprodukte, Farbkuppler, Coloraufzeichnung

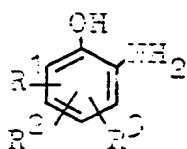
(57) Das Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Arylureidophenolen (I) hat zur Aufgabe, einen neuen, unkomplizierten und energetisch unaufwendigen Zugang zu dieser Substanzklasse anzugeben. Die Aufgabe wird durch Acylierung von substituierten 2-Aminophenolen (II) mit substituierten N-Phenylcarbamidsäurechloriden (III) in einem absoluten aprotischen Lösungsmittel bei Raumtemperatur gelöst. Die erfindungsgemäß hergestellten Stoffe fallen in guter Ausbeute und hoher Reinheit an und stellen reaktive Zwischenprodukte für organische Synthesen dar. Sie können z. B. bei geeignetem Substituentenmuster für die Herstellung von Farbkupplern für Coloraufzeichnungsmaterialien verwendet werden.

Patentansprüche:

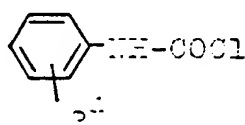
1. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Arylureidophenolen der allgemeinen Formel I,



worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Cyano-, Alkoxy-, Cycloalkoxy-, Aryloxy-, Nitro-, Alkoxycarbonyl-, Cycloalkoxycarbonyl- oder Aryloxycarbonylgruppe oder ein Halogenatom sein können, **gekennzeichnet dadurch**, daß man substituierte 2-Aminophenole der allgemeinen Formel II,



worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, mit substituierten N-Phenylcarbamidsäurechloriden der allgemeinen Formel III,

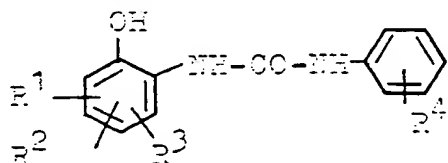


worin R^4 ebenfalls die obige Bedeutung besitzt, in einem absoluten aprotischen Lösungsmittel im Temperaturbereich von 15 bis 30°C umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als aprotisches Lösungsmittel bevorzugt ein cyclischer Äther, wie z. B. Dioxan, verwendet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierte 2-Arylureidophenole der allgemeinen Formel I,

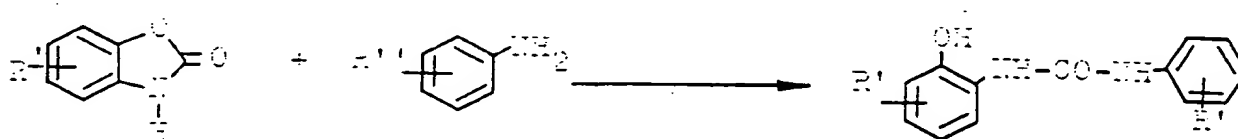


in der R^1 , R^2 , R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Cyano-, Alkoxy-, Cycloalkoxy-, Aryloxy-, Nitro-, Alkoxycarbonyl-, Cycloalkoxycarbonyl- oder Aryloxycarbonylgruppe oder ein Halogenatom sein können.

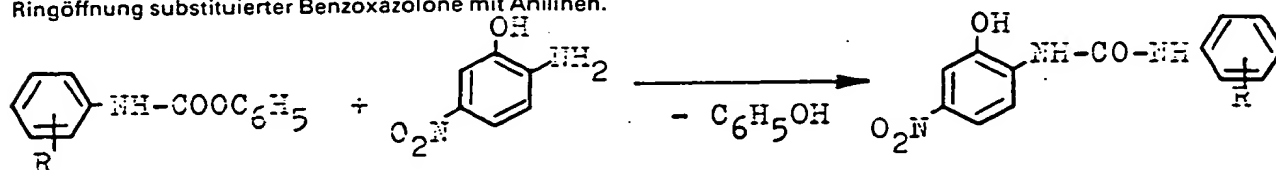
Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Für die Synthese von substituierten 2-Arylureidophenolen sind bisher drei Synthesewege bekannt, die alle von substituierten 2-Aminophenolen ausgehen. Der Aufbau einer Harnstoffstruktur aus diesen Edukten ist aufgrund der prinzipiell vorhandenen Bifunktionalität von 2-Aminophenolen als Binucleophile schwierig und bisher trotz spezieller Reaktionsbedingungen mit verfahrensbedingten Nachteilen und Einschränkungen behaftet.

So wird in DE 3300412, DE 3315012 und JP 60/49335 die Synthese von 5-Nitro-2-arylureidophenolen durch Aminolyse von N-Arylcarbamidsäurephenylestern mit 2-Amino-5-nitrophenol beschrieben.

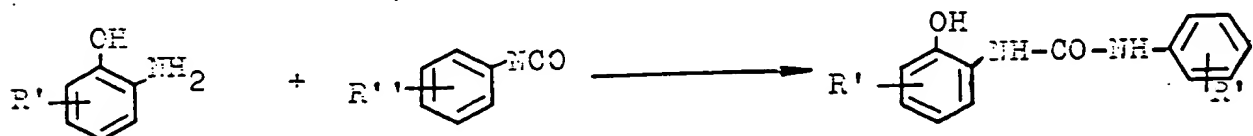


Das Nacharbeiten dieses Synthesewegs ergab unbefriedigende Ausbeuten aufgrund unvollständiger Umsetzung der Ausgangsstoffe. Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von substituierten 2-Arylureidophenolen besteht in der nucleophilen Ringöffnung substituierten Benzoxazolone mit Anilinen.



(D. R. P. 487 014, Chem. Zentralblatt 1930 II, 135)

Bei der Untersuchung dieser Reaktionsvariante am Beispiel der Anilinolyse von 6-Nitrobenzoxazolone wurde das gewünschte Harnstoffderivat allerdings nur in einer Ausbeute von 30% erhalten. Unter den zahlreichen durch Nebenreaktionen entstandenen Verunreinigungen konnte als Hauptbestandteil N,N'-Diphenylharnstoff identifiziert werden, dessen Bildung durch unerwünschte Weiterreaktion von bereits entstandenem Produkt mit noch unumgesetztem Anilin verständlich gemacht werden kann. Bemühungen zur Umgehung der beschriebenen Schwierigkeiten führten zur Entwicklung einer Synthese für substituierte 2-Arylureidophenole ausgehend von substituierten 2-Aminophenolen, die sich an substituierte Phenylisocyanate addieren.



Für diese, z. B. in DE 3429 257, DE 3429 576 und JP 59/59656 beschriebenen Reaktionen, die bei mäßig erhöhter Temperatur in absoluten Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Toluol ablaufen, werden befriedigende bis gute Ausbeuten, die aber noch verbesserungsfähig sind, angegeben. Beim Nacharbeiten der Vorschriften konnten die angegebenen Ergebnisse nur teilweise bestätigt werden.

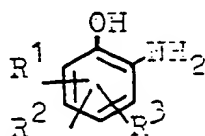
Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, einen Syntheseweg anzugeben, nach dem substituierte 2-Arylureidophenole gemäß Formel I aus reaktiven, gut zugänglichen Ausgangsstoffen in einem kostengünstigen Lösungsmittel mit niedrigem Energieaufwand in einem allgemein anwendbaren, unkomplizierten Verfahren hergestellt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

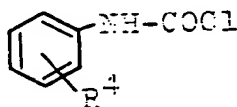
Die Erfindung hat die Aufgabe, in technisch einfacher und leicht zu beherrschender Weise eine neue Synthese für substituierte 2-Arylureidophenole zu ermöglichen, die z. B. interessante Zwischenprodukte bei der Synthese von Phenolderivaten darstellen, die als fotografische Farbkuppler eingesetzt werden können.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß substituierte 2-Aminophenole der allgemeinen Formel II,



II

worin R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit substituierten Phenylcarbamidsäurechloriden der allgemeinen Formel III,



III

worin R⁴ ebenfalls die oben angegebene Bedeutung besitzt, in einem absoluten aprotischen Lösungsmittel, z. B. einem cyclischen Äther, bei Raumtemperatur umgesetzt werden.

Überraschenderweise zeigt das verwendete Säurechlorid eine Reaktivität, die in der Umsetzung mit 2-Aminophenolen der des Isocyanats nicht nachsteht, so daß im Unterschied zu den beschriebenen Schwierigkeiten bei den bisherigen Verfahren zur Synthese von substituierten 2-Arylureidophenolen das beschriebene Acylierungsverfahren die Synthese reiner Produkte in guten bis sehr guten Ausbeuten ermöglicht.

Die erfindungsgemäß zur Anwendung kommenden substituierten Phenylcarbamidsäurechloride (allg. Formel III) sind leicht durch Addition von trockenem Chlorwasserstoffgas an die entsprechenden substituierten Phenylisocyanate in quantitativer Ausbeute erhältlich. Die in einem substituierten Phenylisocyanat als Heterokumulen vorhandene hohe Bereitschaft zur Addition von aciden Verbindungen an die C-N-Doppelbindung des Isocyanats (die z. B. in DE 3429 257 und DE 3429 576 ausgenutzt werden soll), wird bei dieser Chlorwasserstoffaddition genutzt, um mit den substituierten Phenylcarbamidsäurechloriden III Substanzen zu erzeugen, die sehr wirksame Acylierungsreagentien sind.

Die zu acylierenden substituierten 2-Aminophenole II sind prinzipiell durch ein Acylierungsmittel sowohl O- als auch N-acylierbar. Um eine Acylierung am Hydroxylsauerstoff auszuschließen, wird auf den Einsatz einer üblicherweise als säurebindendes Mittel zugesetzten Hilfsbase, wie eines tertiären Amins (z. B. Triethylamin oder Pyridin) verzichtet, wodurch eine Deprotonierung zum Phenolat anion vermieden wird, das nucleophiler als eine Aminogruppe wäre. Als äußerst vorteilhaft erwies sich die Ausführung der Acylierungsreaktion unter Neutralbedingungen in absolutem Dioxan. Dadurch wird zum einen bewirkt, daß aufgrund der im Neutralen höheren Nucleophilie der Aminogruppe gegenüber der Hydroxylgruppe die gewünschte N-Acylierung erfolgt, zum anderen wirkt das eingesetzte Lösungsmittel Dioxan durch Reaktion mit dem bei der Umsetzung freiwerdenden Chlorwasserstoff zu einem Oxoniumsalz als säurebindendes Mittel, ohne jedoch die Ausgangsstoffe unerwünscht zu verändern.

Für die Energiebilanz des Verfahrens ist es weiterhin günstig, daß die beschriebene Umsetzung bereits und am besten bei Raumtemperatur verläuft (bei erhöhter Temperatur gewinnen Nebenreaktionen an Bedeutung).

Die mit dem angegebenen Verfahren erzielten Ausbeuten sind gut bis sehr gut und bedeuten eine effektive Ausnutzung der hochwertigen Ausgangsstoffe.

Es wurde nachgewiesen, daß bei geeignetem Substituentenmuster R^1 , R^2 , R^3 , R^4 die erfindungsgemäß synthetisierten substituierten 2-Arylureidophenole z. B. als wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese von phenolischen Blaugrünkupplern für Coloraufzeichnungsmaterialien Verwendung finden können.

Die Erfindung soll nachstehend an Ausführungsbeispielen erläutert werden:

Herstellungsbeispiel 1

5-Nitro-2-phenylureidophenol

6,5 g (0,042 mol) N-Phenylcarbaminsäurechlorid werden in 30 ml trockenem Dioxan gelöst und zu einer Lösung von 6,45 g (0,042 mol) 2-Amino-5-nitrophenol in 150 ml trockenem Dioxan getropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird langsam in 225 ml Wasser gegossen. Das kristallin ausfallende Produkt wird abfiltriert und liegt nach Waschen mit Wasser rein vor.

Ausbeute: 11,4 g (80% d. Th.) Fp. 184–186°C

Analog wurden dargestellt:

5-Nitro-2-(2-methylphenyl)ureidophenol

Ausbeute: 70% d. Th. Fp. 192–194°C

5-Nitro-2-(2-cyanophenyl)ureidophenol

Ausbeute: 65% d. Th. Fp. 209–211°C

Herstellungsbeispiel 2

4-Chlor-5-nitro-2-phenylureidophenol

10,8 g (0,07 mol) N-Phenylcarbaminsäurechlorid werden in 35 ml trockenem Dioxan gelöst, auf einmal zu einer Suspension von 12,8 g (0,068 mol) 2-Amino-4-chlor-5-nitrophenol in 400 ml trockenem Dioxan gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es bildet sich ein gelber Niederschlag. Nach Zugabe von 3 ml konzentrierter Salzsäure wird der Niederschlag abfiltriert und mit heißem Wasser gewaschen bis die Waschflüssigkeit fast farblos ist. Ein weiterer Anteil Rohprodukt wird erhalten, indem das klare organische Filtrat unter Rühren in 1 l Eiswasser getropft wird. Das kristallin ausfallende gelbgrüne Produkt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Beide Fraktionen des Rohprodukts werden aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 14,2 g (68% d. Th.) Fp. 201°C

Herstellungsbeispiel 3

2-Phenylureidophenol

10,8 g (0,07 mol) N-Phenylcarbaminsäurechlorid werden in 25 ml trockenem Dioxan gelöst, auf einmal zu einer Lösung von 7,4 g (0,068 mol) 2-Aminophenol in 200 ml trockenem Dioxan gegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ein helles Öl setzt sich ab. Nach Zugabe von 3 ml konzentrierter Salzsäure wird das Reaktionsgemisch filtriert. Das dabei erhaltene Filtrat und Öl werden durch Behandeln mit Wasser aufgearbeitet. Dazu werden Filtrat und Öl langsam in 250 ml Wasser gegossen, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird, wonach er rein vorliegt.

Ausbeute: 10,1 g (65% d. Th.) Fp. 202–203°C

Herstellungsbeispiel 4

4,6-Dichlor-5-methyl-2-phenylureidophenol

15,5 g (0,068 mol) 3,5-Dichlor-6-hydroxy-4-methylanilinhydrochlorid werden in 300 ml trockenem Dioxan suspendiert. Zur Freisetzung des Amins werden 5,5 g (0,068 mol) trockenes Pyridin zugegeben. Danach wird mit 10,8 g (0,07 mol) N-Phenylcarbaminsäurechlorid in 25 ml trockenem Dioxan versetzt und 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 3 ml konzentrierter Salzsäure wird das Reaktionsgemisch langsam in 1 l Wasser eingerührt. Der ausfallende weiße kristalline Niederschlag wird abfiltriert und aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 19,6 g (93% d. Th.) Fp. 178–181°C